

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年8月7日 (07.08.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/064410 A1

(51) 国際特許分類: C07D 401/04, 401/14, 405/14, A61K 31/4439, 31/496, A61P 19/06, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/12662

(22) 国際出願日: 2002年12月3日 (03.12.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-017825 2002年1月28日 (28.01.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社富士薬品 (FUJI YAKUHIN CO., LTD.) [JP/JP]; 〒331-8508 埼玉県さいたま市桜木町4丁目383番地 Saitama (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中村 洋 (NAKAMURA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒270-0141 千葉県流山市松ヶ丘5-690-10 Chiba (JP). 金田 宗一 (KANEDA, Soichi) [JP/JP]; 〒353-0005 埼玉県志木市幸町3-19-5 Saitama (JP). 佐藤 隆弘 (SATO, Takahiro) [JP/JP]; 〒115-0055 東京都北区赤羽西1-30-11 ベルメゾン赤羽804 Tokyo (JP). 芦澤 直樹 (ASHIZAWA, Naoki) [JP/JP]; 〒356-0025 埼玉県上福岡市仲1-1-10 1-302 Saitama (JP). 松本 浩二 (MATSUMOTO, Koji) [JP/JP]; 〒331-0047 埼玉県さいたま市指扇485 B-205 Saitama

(JP). 岩永 崇 (IWANAGA, Takashi) [JP/JP]; 〒347-0044 埼玉県加須市礼羽170-3 Saitama (JP). 井上 昂 (INOUE, Tsutomu) [JP/JP]; 〒274-0806 千葉県船橋市二和西1-8-2-201 Chiba (JP).

(74) 代理人: 高橋 剛, 外 (TAKAHASHI, Takeshi et al.); 〒103-0027 東京都中央区日本橋3丁目6番10号 マスキビル3F Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

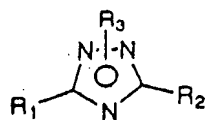
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL 1,2,4-TRIAZOLE COMPOUND

(54) 発明の名称: 新規 1, 2, 4-トリアゾール系化合物



(1)

(57) Abstract: A novel 1,2,4-triazole compound represented by the following general formula (1): (1) wherein R₂ represents unsubstituted pyridyl or pyridyl substituted by cyano, etc.; R₁ represents unsubstituted pyridyl, pyridyl substituted by halogeno, etc., or phenyl substituted by cyano, etc.; and R₃ represents hydrogen or pivaloyloxy-substituted lower alkyl which each is bonded to one nitrogen atom as a member of the 1,2,4-triazole ring in the general formula (1).

It is useful as a therapeutic agent for hyperuricemia and gout caused by hyperuricemia.

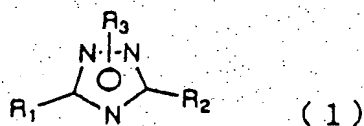
[続薬有]

WO 03/064410 A1



(57) 要約:

高尿酸血症及び高尿酸血症による痛風治療薬としても有用な、下記一般式(1)で表される新規1, 2, 4-トリアゾール系化合物を提供する。



[上記式中、R₂は、非置換のピリジル基、又はシアノ基等で置換された置換ピリジル基を、R₁は非置換ピリジル基、又はハロゲン等で置換された置換ピリジル基、若しくはシアノ基等で置換された置換フェニル基を各々示す。R₃は水素、又はピバロイルオキシ置換低級アルキル基を示し、いずれも、一般式(1)で表される1, 2, 4-トリアゾール環の1つの窒素に結合する。]

明細書

新規 1, 2, 4-トリアゾール系化合物

技術分野

本発明は、新規な 1, 2 又は 4 位に置換アルキル基を有してもよく、3 及び 5 位に芳香環を有する 1, 2, 4-トリアゾール系化合物、その水和物又はそれらの塩及びその製造方法、並びにこれらを有効成分とする高尿酸血症及び痛風治療薬に関する。

背景技術

我国における高尿酸血症の患者数は 125 万人といわれているが、無症候性高尿酸血症患者は数百万人とも試算され国民病にもなりつつある。

現在の高尿酸血症及び高尿酸血症による痛風に対しては、痛風の発作が予感される時期（前兆期）、痛風発作時及び発作の沈静時を対象として生活環境の改善及び各薬物治療が行われる。すなわち、予感期には日常の生活環境の調整と共にコルヒチンによる予防が、発作時には非ステロイド系又はステロイド系の抗炎症剤による薬物治療を中心とした療法が行われ、発作が沈静化ののちに生活習慣改善の指導が行われ、改善が充分でないと判断された場合には、尿酸排泄低下型か尿酸産生亢進型かの見極めの後にプロベネシド、ベンズブロマロンのような尿酸排泄作用、スルフィンピラゾンのような尿酸の再吸収抑制作用、クエン酸塩を用いた酸性尿の改善作用、キサンチンオキシダーゼ阻害剤であるアロプリノールなどの尿酸の生成阻害作用を示す薬物による治療が行われている。コルヒチンは発作の 2～3 時間前までに服用が完了すれば、好中球などの化学走性や貪食作用の抑制によって、発作の 90% は予防できるともいわれているが、種々の副作用を有する薬剤であって、使用は最小限に限定されていて、発作の時期に合わせて服用することは困難である。

したがって治療薬による処置が中心となるが、尿酸産生亢進型に使用できる薬剤はアロプリノールのみであり、この代謝産物のオキシプリノールは蓄積性を有していると共に結石の原因となり得る。更に、この薬剤は発疹、腎機能低

下、肝炎等の副作用も報告されていて処方し易い薬剤ではなかった。

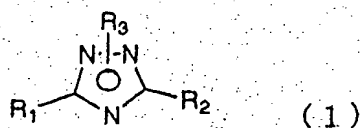
尿酸産生亢進型に使用できるキサンチンオキシダーゼ阻害作用を有して、高尿酸血症及び高尿酸血症による痛風に有効である化合物としては、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (J. Medicinal Chemistry)、1975, Vol. 18, No. 9, pp 895~900、特公昭 49-46622号、及び特公昭50-24315号各公報にいくつかの1, 3, 5又は3, 5置換の1, 2, 4-トリアゾール化合物が開示されている。

高尿酸血症及び高尿酸血症による痛風は、生活環境の変化等によって我国においても若年層にまで拡大する傾向にあり、生活習慣改善の指導のみではこの疾患を克服できない事態に至っている。しかし、これらの疾患に対する治療薬は、その有効性を向上させた化合物の開発が困難であり遅々として進んでいないのが現状である。

本発明の目的は、キサンチンオキシダーゼ阻害活性が高く尿酸産生亢進型の高尿酸血症及び高尿酸血症による痛風治療薬としても有用な、新規1, 2, 4-トリアゾール系化合物を提供することにある。

発明の開示

本発明を概説すれば、本発明の第1の発明は、下記一般式(1) 化2



で表され、1, 2又は4位に置換アルキル基を有してもよい3及び5位に置換された芳香環を有する1, 2, 4-トリアゾール系化合物、その水和物、又はそれらの塩に関する。

本発明の第2の発明は、上記一般式(1)で表され、R₃が水素である化合物を製造する方法に関する発明であって、相当する芳香族ニトリルのイミノエーテルと、芳香族カルボン酸ヒドラジドとを反応させることを特徴とする。

本発明の第3の発明は、上記一般式(1)で表され、基R₂がピバロイルオキシ置換低級アルキル基である化合物を製造する方法において、該一般式(1)で表される化合物中の基R₂が水素である化合物に、ピバル酸のハロ低級アルキルエステルを反応させることを特徴とする。

本発明の第4の発明は、前記一般式(1)で表される化合物、その水和物、又はそれらの塩を有効成分とする医薬に関する。

本発明者らは現在1成分しか上市されていない尿酸産生亢進型の高尿酸血症及び高尿酸血症による痛風にも有効であるキサンチンオキシダーゼ阻害作用を有する化合物創製のために、その基本物質を1, 2, 4-トリアゾール系化合物に定めて研究を継続した。

その結果、前記した各発明の完成に至った。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を具体的に説明する。

まず、前記一般式(1)中の各基について説明する。

上記式中、R₂は、非置換のピリジル基、又は置換基としてシアノ基、低級アルキル基、ハロゲン、低級アルコキシ基若しくは低級アルキルチオ基を有する置換ピリジル基を示す。R₁は、置換基としてハロゲン、シアノ基、若しくはフェニル基を有していてもよい、非置換若しくは置換ピリジル基、又はそれらピリジル基の相当するピリジンN-オキシド基、あるいは、置換基としてシアノ基若しくはニトロ基を有する置換フェニル基、又は該シアノ基、若しくはニトロ基のほかに、更に置換基として、置換若しくは非置換の低級アルコキシ基、N-低級アルキル置換ピペラジノ基、低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、若しくは低級アルキルアミノ基を有する置換フェニル基を示す。但し、R₂が非置換のピリジル基、又は低級アルキル置換ピリジル基である場合、R₁は非置換のピリジル基、又は低級アルキル置換ピリジル基、あるいは、それらピリジル基の相当するピリジンN-オキシド基ではない。R₂は、水素、又はピバロイルオキシ置換低級アルキル基を示し、いずれも、一般式(1)で表される1, 2, 4-トリアゾール環の1つの窒素に結合している。」

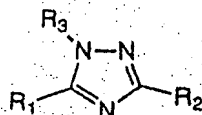
本発明になる化合物は、3及び5位の置換基が両方共ピリジン環である場合には、少なくとも一方がシアノ基又はハロゲンで置換されていることが好ましく、一方がフェニル環である場合には、このフェニル環が置換又は非置換の低級アルコキシ基、チオエーテル、置換ピペラジノ基、置換アミノ基等で置換されていてもよいが、少なくともシアノ基又はニトロ基のどちらかで置換されていることを必須とする。

この組合せによって、本発明化合物は生体内 (in vivo) におけるキサンチンオキシダーゼ阻害試験において、従前の公知化合物で達成し得なかった高い阻害活性を示したことを基礎として、本発明を完成した。

本発明が基本骨格とする1, 2, 4-トリアゾール系化合物には以下のような異性体 (A) (B) (C) が存在するが、本発明においてはこれらをすべて1, 2, 4-トリアゾールと表記し、一般式 (1) として表示した。

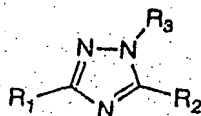
異性体 (A)

化3



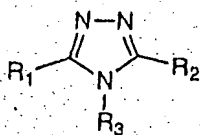
異性体 (B)

化4



異性体 (C)

化5



本発明の化合物の製造方法は、相当する芳香族ニトリルのイミノエーテルと、芳香族カルボン酸ヒドラジドの反応を基本とする。

すなわち、相当する一般式(2) : R_1CN で表されるニトリルのイミノエーテルと、一般式(3) : $R_2CONHNH_2$ で表されるヒドラジドとを、又は相当する一般式(4) : R_2CN で表されるニトリルのイミノエーテルと、一般式(5) : $R_1CONHNH_2$ で表されるヒドラジドとを反応させることを特徴とする。

イミノエーテルとしては、芳香族ニトリルに例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドを反応させてもよい塩基性条件下におけるアルコールとの反応か、酸性条件下にメタノール、エタノールのようなアルコールと反応させることによって製造されるイミノエーテル(イミノ酸のエステル)が使用できる。酸性条件下で製造した塩は単離が可能で、塩基性条件下に製造したイミノエーテル類はフリー体でも又塩とすることによっても単離が可能である。

本発明の化合物の製造方法で使用する溶媒としては、メタノール、エタノールのような水性溶媒が挙げられるが、メタノールが適当である。また反応温度は、室温でも反応は進行するが、速度の点及び脱水反応が含まれるため加熱が好ましく、メタノールを溶媒とした時は、沸点(約 $65^{\circ}C$)に近い温度が好ましく、本発明化合物の製造例では加熱還流を採用した。反応時間は温度との兼合いにもよるが、副反応及び分解物の生成を抑える範囲であれば採用できる。

また、本発明において、ピバロイルオキシ置換低級アルキル基を導入する場合には、反応は、周知の脱ハロゲン化水素反応によればよく、周知の有機塩基、アルカリ剤のような脱ハロゲン化水素剤の共存下に反応を行うことが好ましく、室温においても十分に反応が進行する。反応は溶媒中で行ってもよく、溶

媒の例には、ジメチルホルムアミド（以下、DMFと略記する）が挙げられる。

実施例

本発明の化合物、製造方法、有効性の試験方法及びその結果を、以下実施例によって更に具体的に説明する。但し、当該実施例は本発明を限定するために開示するものではない。

なお、以下の例において、ジメチルスルホキシドをDMSOと略記する。

実施例 1

3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール

1) 4-イソブトキシ-3-ニトロベンゾニトリルの製造

4-クロロ-3-ニトロベンゾニトリル 19.5 g を DMF 200 ml に溶解し、更に 2-メチル-1-プロパノール 16.0 g、炭酸カリウム 30 g 及びヨウ化カリウム 7.1 g を加えて、80°C で 24 時間、加熱かくはんする。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥する。硫酸マグネシウムをろ去後、溶媒を減圧留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し、ヘキサン-酢酸エチル(10:1)で溶出して、目的物を淡黄色結晶体として 5.9 g 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta\text{ ppm}: 1.07(6\text{H}, \text{d}, J=6.76\text{ Hz}), 2.11\sim 2.25(1\text{H}, \text{m}), 3.94(2\text{H}, \text{d}, J=6.43\text{ Hz}), 7.15(1\text{H}, \text{d}, J=8.91\text{ Hz}), 7.81(1\text{H}, \text{dd}, J=8.91, 2.15\text{ Hz}), 8.14(1\text{H}, \text{d}, J=2.15\text{ Hz})$

2) 1) で得た結晶体 1.54 g をメタノール 50 ml に溶解し、ナトリウムメトキシド 757 mg を加えて、アルゴン雰囲気下、3 時間室温でかくはんする。その後、2-メチルイソニコチン酸ヒドラジド 1.06 g を加え、16 時間加熱還流した。反応終了後、溶媒を減圧下に留去、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥後硫酸マグネシウムをろ去し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にクロロホルムを加え、1 時間室温でかくはんし

析出した固体をろ取し、クロロホルムにて洗浄後、真空ポンプで乾燥し無色粉末の目的物 1.50 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.01 (6H, d, $J=6.60$ Hz), 1.99~2.15 (1H, m), 2.57 (3H, s), 4.03 (2H, d, $J=6.43$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=8.91$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=5.11$ Hz), 7.88 (1H, s), 8.31 (1H, dd, $J=8.91, 1.98$ Hz), 8.54 (1H, d, $J=1.98$ Hz), 8.60 (1H, d, $J=5.11$ Hz), 14.86 (1H, s)

実施例 2

3-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)-5-(4-ビリジル)-1,2,4-トリアゾール

1) 4-イソブトキシ-3-シアノベンゾニトリルの製造

4-ニトロベンゾニトリル 25.2 g を DMSO 300 ml に溶解し、シアニ化カリウム 20.0 g を加えて、100°C で 1 時間加熱かくはんした。反応液を室温に冷却後、更に 1-ブロモ-2-メチルプロパン 81.6 g、炭酸カリウム 11.76 g を加え、80°C で 8 時間加熱かくはんした。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、硫酸マグネシウムをろ去後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1) で溶出し、淡黄色粉末 21.75 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ ppm: 1.09 (6H, d, $J=6.76$ Hz), 2.13~2.28 (1H, m), 3.91 (2H, d, $J=6.43$ Hz), 7.04 (1, d, $J=8.74$ Hz), 7.77~7.86 (2H, m)

2) 目的物の製造

1) で得た粉末 0.50 g のメタノール溶液 10 ml にナトリウムメトキシド 0.08 g (触媒量) を加え、室温で一晩かくはんした。反応溶液にイソニコチン酸ヒドラジドを加え一晩、加熱還流した。析出物をろ取し、メタノールから再結晶し、標題化合物である無色粉体 0.14 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.03 (6H, d, $J=6.77$ Hz), 2.03~2.15 (1H, m), 4.01 (2H, d, $J=6.43$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=8.74$ Hz), 7.99 (2H, dd, $J=4.45, 1.65$ Hz), 8.29~8.34 (2H, m), 8.73 (2H, dd, $J=4.45, 1.65$ Hz)

以下実施例1又は2と同様に操作して以下の化合物を製造した。

実施例3

3-[3-シアノ-4-{(2-メトキシ)エトキシメチル}オキシフェニル]-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール

淡褐色粉体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.57 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.47~3.51 (2H, m), 3.80~3.83 (2H, m), 5.52 (2H, s), 7.53 (1H, d, $J=9.08$ Hz), 7.79 (1H, d, $J=4.95$ Hz), 7.88 (1H, s), 8.30~8.35 (2H, m), 8.60 (1H, d, $J=4.95$ Hz)

実施例4

3-[4-(4-メチル-1-ピペラジノ)-3-ニトロフェニル]-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール

黄色粉体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.39 (3H, s), 2.62~2.66 (7H, m), 3.19~3.23 (4H, m), 7.20 (1H, d, $J=8.74$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=5.11$ Hz), 7.91 (1H, s), 8.15 (1H, dd, $J=8.74, 1.98$ Hz), 8.48 (1H, d, $J=1.98$ Hz), 8.63 (1H, d, $J=5.11$ Hz)

実施例5

3-(4-イソブチルアミノ-3-ニトロフェニル)-5-(2-メチル-4-

ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール

橙色粉体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0.98(6H, d, $J=6.59$ Hz), 1.94~2.04(1H, m), 2.56(1H, s), 3.17~3.32(2H, m), 7.28(1H, d, $J=9.40$ Hz), 7.77~7.87(2H, m), 8.17(1H, dd, $J=9.40, 1.98$ Hz), 8.43~8.58(2H, m), 8.81(1H, d, $J=1.98$ Hz)

実施例 6

5-(2-メチル-4-ピリジル)-3-(3-ニトロ-4-フェニルチオフェニル)-1, 2, 4-トリアゾール

黄色粉体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2.56(3H, s), 7.03(1H, d, $J=8.58$ Hz), 7.57~7.87(7H, m), 8.20(1H, d, $J=8.58$ Hz), 8.61(1H, d, $J=5.12$ Hz), 8.88(1H, s), 15.04(1H, s)

実施例 7

3-(4-イソブチルチオ-3-ニトロフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール

黄色粉体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.07(6H, d, $J=6.60$ Hz), 1.91~1.96(1H, m), 2.57(3H, s), 3.03(2H, d, $J=6.76$ Hz), 7.80~7.89(3H, m), 8.33(1H, dd, $J=8.41, 1.98$ Hz), 8.61(1H, d, $J=5.12$ Hz), 8.84(1H, d, $J=1.98$ Hz)

実施例 8

5-(2-メチル-4-ピリジル)-3-(3-ニトロ-4-フェニルチオメチ

ルオキシフェニル)-1, 2, 4-トリアゾール

淡黄色粉体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 2.57(3H, s), 5.95(2H, s), 7.27~7.51(5H, m), 7.71~7.88(3H, m), 8.33(1H, dd, $J=8.91, 2.15\text{ Hz}$), 8.53~8.61(2H, m), 14.92(1H, s)

実施例 9

5-(2-メチル-4-ピリジル)-3-(4-メチルチオメチルオキシ-3-ニトロフェニル)-1, 2, 4-トリアゾール

黄色粉体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 2.22(3H, s), 2.57(3H, s), 5.58(2H, s), 7.65~7.89(3H, m), 8.31(1H, dd, $J=8.41, 1.65\text{ Hz}$), 8.54~8.61(2H, m), 14.94(1H, s)

実施例 10

3-(4-ベンジルオキシメチルオキシ-3-ニトロフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール

淡黄色粉体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.68(3H, s), 4.79(2H, s), 5.48(2H, s), 7.30~7.38(5H, m), 7.52(1H, d, $J=8.90\text{ Hz}$), 7.79(1H, d, $J=5.44\text{ Hz}$), 7.90(1H, s), 8.24(1H, dd, $J=8.90, 2.14\text{ Hz}$), 8.57(1H, d, $J=2.14\text{ Hz}$), 8.66(1H, d, $J=5.44\text{ Hz}$)

実施例 11

5-(2-メチル-4-ピリジル)-3-[3-ニトロ-4-(2-テトラヒドロピラニルメチル)オキシフェニル]-1, 2, 4-トリアゾール

淡黄色粉体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.35~1.81 (6H, m), 2.57 (3H, s), 3.43~4.26 (4H, m), 7.58 (1H, d, $J=8.91\text{ Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=4.62\text{ Hz}$), 7.88 (1H, s), 8.30 (1H, dd, $J=8.91, 1.82$), 8.53 (1H, d, $J=1.82\text{ Hz}$), 8.60 (1H, d, $J=4.62\text{ Hz}$)

実施例 12

5-(2-シアノ-4-ビリジル)-3-(4-ビリジル)-1,2,4-トリ
アゾール

1) イソニコチン酸メチルN-オキシドの製造

イソニコチン酸N-オキシド 13.9 g を塩化メチレン 209 ml に加え、更に1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン 29.7 g を加えて、アルゴン雰囲気下、1時間室温かくはんした。この反応液に、メタノール 32.1 g を加え、17時間室温下にかくはんし、溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し、クロロホルム-アセトン(3:1)で溶出し、白色結晶を 11.1 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 3.95 (3H, s), 7.88 (2H, d, $J=7.25\text{ Hz}$), 8.22 (2H, $J=7.25\text{ Hz}$)

2) 2-シアノイソニコチン酸メチルの製造

1)で得た結晶体 11.1 g をアセトニトリル 170 ml に溶解し、トリエチルアミン 14.6 g、トリメチルシリルニトリル 21.5 g を加えて、アルゴン雰囲気下に16時間加熱還流し、溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し、クロロホルム-アセトン(95:5)で溶出し、淡黄色結晶 8.44 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 4.01 (3H, s), 8.08 (1H, d, $J=5.45\text{ Hz}$), 8.24 (1H, s), 8.90 (1H, d, $J=5.45\text{ Hz}$)

3) 2-シアノイソニコチン酸ヒドラジドの製造

2)で得た結晶体 8.44 g をメタノール 85 ml に加え、更にヒドラジン 1.84 g を加えて、アルゴン雰囲気下に 2 時間室温下にかくはんした。溶媒を減圧留去後、残渣にクロロホルムを加え、室温下に 1 時間かくはんした。析出した結晶をろ取し、クロロホルムで洗浄後、真空ポンプで乾燥して淡黄色結晶 4.15 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 4.72 (2H, s), 8.05 (1H, d, $J=5.12$ Hz), 8.31 (1H, s), 8.90 (1H, d, $J=5.12$ Hz), 10.23 (1H, s)

4) 目的物の製造

4-シアノピリジン 2.67 g をメタノール 40 ml に溶解し、ナトリウムメトキシド 0.83 g を加えて、1 時間室温下にかくはんし、その後、3)で得た結晶体 4.15 g を加え、37 時間、加熱還流した。反応終了後、析出した固体をろ取し、メタノールで洗浄後、真空ポンプで乾燥して黄色粉末体の目的物 3.66 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 8.01 (2H, dd, $J=4.54, 1.57$ Hz), 8.31 (1H, dd, $J=5.11, 1.65$ Hz), 8.53 (1H, dd, $J=1.65, 0.50$ Hz), 8.80 (2H, dd, $J=4.54, 1.57$ Hz), 8.93 (1H, dd, $J=5.11, 0.50$ Hz)

実施例 13

3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1,2,4-トリアゾール

実施例 1 と同様に操作して白色粉体を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.01 (6H, d, $J=6.60$ Hz), 2.00~2.12 (1H, m), 4.04 (2H, d, $J=6.43$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=9.07$ Hz), 8.00 (2H, d, $J=6.10$ Hz), 8.31 (1H, dd, $J=6.10, 1.98$ Hz), 8.55 (

1 H, d, $J = 1.98 \text{ Hz}$), 8.74 (2 H, d, $J = 6.10 \text{ Hz}$), 14.92 (1 H, s)

実施例 14

3-(4-イソブトキシ-3-ニトロフェニル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-N-ピバロイルオキシメチル-1, 2, 4-トリアゾール

実施例 1 で得た粉体 354 mg を DMF 3 ml に溶解し、ピバロイルオキシメチルクロリド 181 mg、炭酸カリウム 276 mg を加えて、18 時間、室温下でかくはんした。反応液に酢酸エチルを加えた後、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、硫酸マグネシウムをろ去後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し、クロロホルム-アセトン(95:5)で溶出し、白色粉体の目的物 358 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.06~1.11 (6 H, m), 1.26~1.27 (9 H, m), 2.11~2.29 (1 H, m), 2.64~2.68 (3 H, m), 3.91~3.98 (2 H, m), 6.13~6.19 (2 H, m), 7.12~7.26 (2 H, m), 7.49~7.59 (2 H, m), 7.82~8.05 (3 H, m), 8.27~8.37 (2 H, m), 8.60~8.72 (3 H, m)

以下実施例 1、2 又は 12 と同様に操作して以下の化合物を得た。

実施例 15

3-(4-ブトキシ-3-ニトロフェニル)-5-(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール

淡緑色結晶

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.34 (3 H, t, $J = 7.29 \text{ Hz}$), 1.70 (2 H, m), 1.75 (2 H, m), 7.60 (1 H, d, $J = 8.91 \text{ Hz}$), 8.00 (各 2 H, d, $J = 5.94 \text{ Hz}$), 8.29 (1 H, dd, $J = 8.91, 2.16 \text{ Hz}$), 8.50 (1 H, d, $J = 2.16 \text{ Hz}$), 8.74 (各 2 H, d, $J = 5.94 \text{ Hz}$)

実施例 16

5-(4-イソプロポキシ-3-ニトロフェニル)-3-(4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール

淡黄色結晶

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.34 (3H, d, $J=5.94$ Hz), 1.36 (3H, d, $J=5.94$ Hz), 4.94 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J=8.91$ Hz), 8.00 (各2H, d, $J=5.94$ Hz), 8.29 (1H, dd, $J=8.91, 2.16$ Hz), 8.50 (1H, d, $J=2.16$ Hz), 8.74 (各2H, d, $J=5.94$ Hz)

実施例 17

5-(2-クロロ-4-ピリジル)-3-(4-イソプロトキシ-3-ニトロフェニル)-1, 2, 4-トリアゾール

褐色結晶

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0.97 (3H, d, $J=6.48$ Hz), 1.01 (3H, d, $J=6.48$ Hz), 2.08 (1H, m), 4.04 (2H, d, $J=6.48$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=9.18$ Hz), 8.01~8.05 (2H, m), 8.31 (1H, dd, $J=9.18, 2.16$ Hz), 8.56~8.58 (2H, m)

実施例 18

3-(2-ピリジル)-5-(3-ニトロ-4-イソプロトキシフェニル)-1, 2, 4-トリアゾール

淡黄色粉体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.01 (6H, d, $J=6.76$ Hz), 2.08 (1H, m), 4.02 (2H, d, $J=6.43$ Hz), 7.54 (2H, m), 8.03 (1H, t, $J=7.67$ Hz), 8.19 (1H, d, $J=7.92$ Hz), 8.31 (1H, d, $J=8.91$ Hz), 8.50 (1H

, s), 8.74(1H, d, $J=4.62$ Hz), 14.93(1H, brs)

実施例 19

3-(3-ピリジル)-5-(3-ニトロ-4-イソブトキシフェニル)-1,
2,4-トリアゾール

灰白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.01(6H, d, $J=6.60$ Hz), 2.08(1H, m), 4.03(2H, d, $J=6.27$ Hz), 7.57(2H, m), 8.32(1H, dd, $J=1.98, 8.91$ Hz), 8.41(1H, d, $J=8.08$ Hz), 8.54(1H, d, $J=1.98$ Hz), 8.68(1H, d, $J=3.79$ Hz), 9.25(1H, d, $J=2.15$ Hz)

実施例 20

3-(2-メチル-4-ピリジル)-5-(3-シアノ-4-イソブトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾール

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.04(6H, d, $J=6.76$ Hz), 2.11(1H, m), 2.57(3H, s), 4.01(2H, d, $J=6.60$ Hz), 7.45(1H, d, $J=8.58$ Hz), 7.79(1H, d, $J=5.11$ Hz), 7.88(1H, s), 8.30(1H, d, $J=8.74$ Hz), 8.33(1H, s), 8.59(1H, d, $J=5.11$ Hz)

実施例 21

3-(2-メチル-4-ピリジル)-5-(3-ニトロ-4-メトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾール

黄白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2.57(3H, s), 4.02(3H, s), 7.58(1H, d, $J=9.07$ Hz), 7.80(1H, d, $J=$

5. 11 Hz), 7. 88(1H, s), 8. 34(1H, dd, $J=2. 31$, 8. 91 Hz), 8. 55(1H, d, $J=2. 31$ Hz), 8. 60(1H, d, $J=5. 11$ Hz)

実施例 2 2

3-(2-メチル-4-ピリジル)-5-(3-シアノ-4-シクロプロピルメトキシフェニル)-1, 2, 4-トリアゾール

淡褐色結晶

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0. 42(2H, m), 0. 65(2H, m), 1. 31(1H, m), 2. 57(3H, s), 4. 10(2H, d, $J=7. 09$ Hz), 7. 44(1H, d, $J=8. 60$ Hz), 7. 79(1H, d, $J=5. 11$ Hz), 7. 88(1H, s), 8. 31(1H, d, $J=9. 07$ Hz), 8. 33(1H, s), 8. 59(1H, d, $J=5. 11$ Hz)

実施例 2 3

3-(2-シアノ-4-ピリジル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール

淡黄色粉体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 7. 81(1H, d, $J=5. 61$ Hz), 7. 90(1H, s), 8. 31(1H, dd, $J=0. 99$, 5. 11 Hz), 8. 54(1H, s), 8. 66(1H, d, $H=5. 11$ Hz), 8. 92(1H, d, $H=5. 11$ Hz)

実施例 2 4

3-(2-メチル-4-ピリジル)-5-[3-シアノ-4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル]-1, 2, 4-トリアゾール

白色粉体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2. 57(3H, s), 3. 78(3H, s), 5. 29(2H, s), 7. 00(2H, d, $J=8. 74$ Hz), 7.

4.6 (2H, d, $J=8.74$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=8.74$ Hz),
7.79 (1H, d, $J=4.78$ Hz), 7.88 (1H, s), 8.33 (1H, d, d, $J=2.15, 8.74$ Hz), 8.34 (1H, s), 8.59 (1H, d, 5.11 Hz)

実施例 25

3-(2-メチル-4-ピリジル)-5-(3-シアノ-4-イソベンチルオキシフェニル)-1, 2, 4-トリアゾール

白色粉体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 0.97 (6H, d, $J=6.60$ Hz), 1.70 (2H, m), 1.84 (1H, m), 2.57 (3H, s), 4.26 (2H, t, $J=6.52$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=8.58$ Hz), 7.79 (1H, d, $J=4.78$ Hz), 7.88 (1H, s), 8.32 (1H, d, d, $J=2.31, 8.58$ Hz), 8.33 (1H, s), 8.59 (1H, d, $J=4.78$ Hz), 14.80 (1H, brs)

実施例 26

3-(2-メチル-4-ピリジル)-5-(3-シアノ-4-メトキシフェニル)-1, 2, 4-トリアゾール

褐色粉体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2.57 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.47 (1H, d, $J=5.77$ Hz), 7.88 (1H, s), 8.35 (2H, m), 8.59 (1H, d, $J=5.28$ Hz)

実施例 27

3-(2-クロロ-4-ピリジル)-5-(2-メチル-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール

淡褐色粉体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 7.80 (1H, d, $J=5.28$

Hz), 7.89(1H, s), 8.02(1H, d, $J=5.11$ Hz), 8.05(1H, s), 8.59(1H, d, $J=5.11$ Hz), 8.64(1H, d, $J=5.11$ Hz)

実施例 28

3-(2-メチル-4-ピリジル)-5-(3-シアノ-4-プロパルギルオキシフェニル)-1,2,4-トリアゾール

淡褐色結晶

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2.57(3H, s), 3.76(1H, s), 5.12(2H, d, $J=1.81$ Hz), 7.52(1H, d, $J=8.41$ Hz), 7.79(1H, d, $J=5.61$), 7.88(1H, s), 8.36(1H, d, $J=8.25$ Hz), 8.37(1H, s), 8.60(1H, d, $J=5.11$ Hz)

実施例 29

3-(2-メチル-4-ピリジル)-5-[3-シアノ-4-{(2-クロロエトキシ)エトキシ}フェニル]-1,2,4-トリアゾール

白色粉体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2.79(3H, s), 3.59~3.72(8H, m), 3.85(2H, m), 4.40(2H, m), 7.53(1H, d, $J=8.91$ Hz), 8.31(1H, d, $J=5.28$ Hz), 8.38(1H, dd, $J=1.98, 8.91$ Hz), 8.43(2H, brs), 8.83(1H, d, $J=6.10$ Hz)

実施例 30

3-(2-イソブチルチオ-4-ピリジル)-5-(3-ニトロ-4-イソブトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾール

黄色粉体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.06(6H, d, $J=6.60$ Hz),

1.08(6H, d, $J=5.61$ Hz), 1.99(1H, m), 2.19(1H, m), 3.14(2H, d, $J=6.76$ Hz), 3.94(2H, d, $J=6.43$ Hz), 7.17(1H, d, $J=8.91$ Hz), 7.60(1H, d, $J=4.45$ Hz), 7.85(1H, s), 8.22(1H, dd, $J=1.98, 8.74$ Hz), 8.53(1H, s), 8.54(1H, d, $J=5.11$ Hz)

実施例 3 1

3-(2-メチル-4-ビリジル)-5-(3-シアノ-4-メトキシエトキシフェニル)-1, 2, 4-トリアゾール

白色粉体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.65(3H, s), 3.51(3H, s), 3.87(2H, t, $J=4.70$ Hz), 4.33(2H, t, $J=4.62$ Hz), 7.16(1H, d, $J=8.58$ Hz), 7.82(1H, brs), 7.91(1H, s), 8.28(1H, dd, $J=2.15, 8.58$ Hz), 8.31(1H, s), 8.56(1H, d, $J=5.28$ Hz)

実施例 3 2

3-(2-メチル-4-ビリジル)-5-[3-シアノ-4-{(2-メトキシエトキシ)エトキシ}フェニル]-1, 2, 4-トリアゾール

白色粉体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.66(3H, s), 3.42(3H, s), 3.66(2H, m), 3.84(2H, m), 3.96(2H, m), 4.25(2H, m), 7.01(1H, d, $J=8.91$ Hz), 7.78(1H, d, $J=5.28$ Hz), 7.89(1H, s), 8.19(1H, dd, $J=2.31, 8.74$ Hz), 8.26(1H, d, $J=2.14$ Hz), 8.63(1H, d, $J=5.11$ Hz)

実施例 3 3

3-(2-メチル-4-ピリジル)-5-[3-シアノ-4-{(2-メトキシエトキシ)エトキシ}フェニル]-1, 2, 4-トリアゾール
白色粉体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 2.81(3H, s), 3.23(3H, s), 3.43(2H, m), 3.51~3.57(4H, m), 3.65(2H, m), 3.84(2H, m), 4.39(2H, m), 7.53(1H, d, $J=8.91\text{ Hz}$), 8.33(1H, d, $J=6.02\text{ Hz}$), 8.39(1H, d, $J=8.91\text{ Hz}$), 8.44(2H, s), 8.84(1H, d, $J=6.02\text{ Hz}$)

実施例 34

3-(2-メトキシ-4-ピリジル)-5-(3-ニトロ-4-イソプロトキシフェニル)-1, 2, 4-トリアゾール

黄色結晶

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.01(6H, d, $J=6.76\text{ Hz}$), 2.08(1H, m), 3.92(3H, s), 4.03(2H, d, $J=6.43\text{ Hz}$), 7.40(1H, s), 7.55(1H, d, $J=8.74\text{ Hz}$), 7.61(1H, d, $J=5.77\text{ Hz}$), 8.30(1H, dd, $J=2.15, 8.75\text{ Hz}$), 8.32(1H, d, $J=5.11\text{ Hz}$), 8.53(1H, d, $J=1.98\text{ Hz}$), 14.88(1H, brs)

実施例 35

3-(2-シアノ-4-ピリジル)-5-(1-オキシ-4-ピリジル)-1, 2, 4-トリアゾール

黄色粉体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 8.01(2H, dd, $J=1.98, 5.36\text{ Hz}$), 8.29(1H, dd, $J=1.65, 5.11\text{ Hz}$), 8.40(2H, dd, $J=1.98, 5.36\text{ Hz}$), 8.52(1H, d, $J=1.65\text{ Hz}$), 8.92(1H, dd, $J=1.65, 5.11\text{ Hz}$)

実施例 3 6

3-(2-シアノ-4-ビリジル)-5-[3-シアノ-4-[(2-メトキシエトキシ)エトキシ]フェニル]-1, 2, 4-トリアゾール

淡黄色粉体

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 3.41 (3H, s), 3.60 (2H, m), 3.79 (2H, m), 3.97 (2H, m), 4.35 (2H, m), 7.18 (1H, d, $J=7.24\text{ Hz}$), 8.24~8.28 (3H, m), 8.45 (1H, s), 8.81 (1H, d, $J=5.28\text{ Hz}$)

実施例 3 7

3-(2-シアノ-4-ビリジル)-5-(2-クロロ-4-ビリジル)-1, 2, 4-トリアゾール

淡黄色結晶

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.02 (1H, d, $J=5.11\text{ Hz}$), 8.08 (1H, s), 8.31 (1H, dd, $J=1.65, 5.11\text{ Hz}$), 8.55 (1H, s), 8.63 (1H, d, $J=5.11\text{ Hz}$), 8.94 (1H, d, $J=5.11\text{ Hz}$)

実施例 3 8

3-(2-シアノ-4-ビリジル)-5-(2-フェニル-4-ビリジル)-1, 2, 4-トリアゾール

淡黄色粉体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.55 (3H, m), 7.98 (1H, d, $J=4.95\text{ Hz}$), 8.17 (2H, m), 8.35 (1H, d, $J=4.95\text{ Hz}$), 8.58 (2H, m), 8.88 (2H, d, $J=4.95\text{ Hz}$), 8.93 (1H, d, $J=4.95\text{ Hz}$)

実施例 3 9

5-(2-シアノ-4-ピリジル)-3-(4-ピリジル)-1,2,4-
トリアゾール

1) イソニコチン酸 (N2-tert-ブトキシカルボニル) ヒドラジド-1-
オキシドの製造

イソニコチン酸 N-オキシド 39.0 g に塩化メチレン 585 ml を加え、更にトリエチルアミン 34.0 g を加えて、アルゴン雰囲気下、-15℃まで冷却した。この反応液に、クロロ炭酸エチル 33.5 g の塩化メチレン 117 ml 溶液を滴下し、-5~-10℃で1時間かくはんした。その後、カルバジン酸 tert-ブチルエステル 44.4 g の塩化メチレン 117 ml 溶液を滴下し、室温までゆっくり昇温させながらかくはんした。15時間後、析出した結晶をろ取し、塩化メチレンで洗浄後、真空ポンプで乾燥して白色結晶 49.7 g を得た。

¹H-NMR(DMSO - d₆) δ ppm: 1.42 (9H, s), 7.82 (2H, d, J=7.09Hz), 8.33 (2H, d, J=7.09Hz), 9.02 (1H, s), 10.44 (1H, s)

2) 2-シアノイソニコチン酸ヒドラジド 1 1/2 p-トルエンスルホン酸
塩の製造

1) で得た結晶体 30.4 g にジオキササン 228 ml を加え、更に、トリメチルシリルシアニド 13.1 g、N,N-ジメチルカルバモイルクロリド 38.8 g を加えて、アルゴン雰囲気下、60℃で5時間かくはんした。溶媒を減圧留去後、残渣を酢酸エチルに溶解し、1.5M 炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムをろ去後、溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルを加え、p-トルエンスルホン酸 1水和物 68.5 g を加えて、室温で22時間かくはんした。析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄後、真空ポンプで乾燥し白色結晶 2) を 40.3 g 得た。

¹H-NMR(DMSO - d₆) δ ppm: 2.28 (4.5H, s), 7.12 (3H, dd, J=7.92 & 0.66Hz), 7.48 (3H, dd, J=7.92 & 0.66Hz), 8.10 (1H, dd, J=5.11 & 1.81Hz), 8.39 (1H, dd, J=1.81 & 0.33Hz), 8.99 (1H, dd, J=5.11 &

0.33Hz)

3) 5—(2—シアノ—4—ピリジル)—3—(4—ピリジル)—1, 2, 4—トリアゾールの製造

4—シアノピリジン 9.98 g をメタノール 250 ml に溶解し、ナトリウムメトキシド 7.77 g を加えて、室温で1時間かくはんした。その後、2)で得た結晶 40.3 g を加え、24時間加熱還流を行った。反応終了後、析出した結晶をろ取し、メタノールで洗浄後、真空ポンプで乾燥し黄色結晶を 16.3 g 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta \text{ ppm: } 8.01 (2\text{H}, \text{dd}, J=4.54 \text{ \& } 1.57\text{Hz}), 8.31 (1\text{H}, \text{dd}, J=5.11 \text{ \& } 1.65\text{Hz}), 8.53 (1\text{H}, \text{dd}, J=1.65 \text{ \& } 0.50\text{Hz}), 8.80 (2\text{H}, \text{dd}, J=4.54 \text{ \& } 1.57\text{Hz}), 8.93 (1\text{H}, \text{dd}, J=5.11 \text{ \& } 0.50\text{Hz})$

4) 5—(2—シアノ—4—ピリジル)—3—(4—ピリジル)—1, 2, 4—トリアゾールの製造

3) で得た結晶 3.0 g にエタノール 45 ml と1—メチル—2—ピロリドン 15 ml を加え、80℃で19時間加熱かくはんした。結晶をろ取し、エタノールと1—メチル—2—ピロリドン (3:1) の混合液、エタノールで順次洗浄後、真空ポンプで乾燥し黄色結晶 2.71 g を得た。

5) 5—(2—シアノ—4—ピリジル)—3—(4—ピリジル)—1, 2, 4—トリアゾール p—トルエンスルホン酸塩の製造

4) で得た結晶 2.48 g にエタノール 5 ml と水 30 ml を加え、更に、p—トルエンスルホン酸 1水和物 3.8 g を加えて、室温で5時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、エタノールと水 (1:6) の混合液、水、エタノールで順次洗浄し、真空ポンプで乾燥し白色結晶 3.5 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta \text{ ppm: } 2.28 (3\text{H}, \text{s}), 7.12 (2\text{H}, \text{dd}, J=7.75 \text{ \& } 0.50\text{Hz}), 7.48 (2\text{H}, \text{dd}, J=7.75 \text{ \& } 0.50\text{Hz}), 8.33 (1\text{H}, \text{dd}, J=5.12 \text{ \& } 1.65\text{Hz}), 8.45 (2\text{H}, \text{d}, J=6.11\text{Hz}), 8.57 (1\text{H}, \text{dd}, J=1.65 \text{ \& } 0.66\text{Hz}),$

8.96 ~ 9.02 (3H, m)

6) 目的物の製造

5) で得た結晶 3.36 g にエタノール 17 ml と水 17 ml を加え、室温で 30 分かくはんした。更に、炭酸水素ナトリウム溶液 (炭酸水素ナトリウム 0.74 g の水 17 ml 溶液) を加え、室温で 2 時間かくはんした。結晶をろ取し、水、エタノールで順次洗浄後、真空ポンプで乾燥し淡黄色結晶の目的物 1.89 g を得た。

試験例

生体内における血清尿酸低下作用の測定法

7 週齢の雄性ウイスター (Wistar) 系ラット (1 群 4 匹) に、0.5 % メチルセルロース (MC) 水溶液に懸濁した被験物質を投与量が 0.3 mg / 5 ml / kg [実施例 17 及び対照例のジャーナル オブ メジシナル ケミストリー (1975) の化合物 44 は 1 mg / 5 ml / kg] となるように胃ゾンデを用いて強制経口投与した。被験物質投与 6 時間後に眼窩静脈より採血し、血液を室温で 1 時間放置した後 $2000 \times g$ で 10 分間遠心分離して血清を採取した。血清尿酸値は尿酸測定用キット (和光純薬, リンタングステン酸法) にて測定し、以下の式により血清尿酸低下率を算出した。

数 1

血清尿酸低下率 (%)

$$= (1 - \text{被験物質投与群の平均血清尿酸値} / \text{MC 投与群の平均血清尿酸値}) \times 100$$

表 1

		血清尿酸低下率
实施例 1		66.5%
实施例 2		62.3%
实施例 3		40.0%
实施例 4		43.9%
实施例 5		39.9%
实施例 6		40.6%
实施例 7		42.7%
实施例 8		32.5%
实施例 9		35.7%
实施例 10		41.6%
实施例 11		41.6%
实施例 12		51.1%
实施例 13		46.8%
实施例 14		43.0%
实施例 15		41.2%
实施例 16		36.1%

表 2

		血清尿酸低下率
実施例	1 7	4 0 . 6 %
実施例	2 0	6 7 . 5 %
実施例	2 1	5 2 . 9 %
実施例	2 2	3 2 . 6 %
実施例	2 3	4 1 . 1 %
実施例	2 4	3 8 . 3 %
実施例	2 5	4 7 . 2 %
実施例	2 6	3 7 . 9 %
実施例	2 7	3 2 . 9 %
実施例	2 8	3 5 . 3 %
実施例	2 9	4 0 . 7 %
実施例	3 1	3 6 . 5 %
実施例	3 2	5 2 . 0 %
実施例	3 3	4 4 . 7 %
実施例	3 5	4 6 . 8 %
実施例	3 7	3 3 . 6 %

活性対照例

特公昭 4 9 - 4 6 6 2 2 号の例 3 化合物	- 1 1 . 1 %
特公昭 5 0 - 2 4 3 1 5 号の例 2 化合物	2 6 . 1 %
特公昭 5 0 - 2 4 3 1 5 号の例 1 化合物	- 0 . 4 %
ジャーナル オブ メジシナル ケミストリー (Vol. 1 8、No. 9、1 9 7 5) の化合物 4 4	- 7 . 7 %

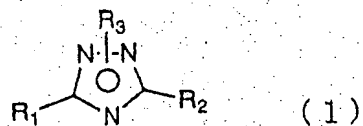
産業上の利用可能性

本発明により、一般式 (1) で表される化合物を選択することによって、キサンチンオキシダーゼ阻害活性が高く尿酸産生亢進型の高尿酸血症及び高尿酸血症による痛風治療薬として有用な 1, 2, 4-トリアゾール系化合物が提供された。

請求の範囲

1 下記一般式(1)

化1



〔上記式中、 R_2 は、非置換のピリジル基、又は置換基としてシアノ基、低級アルキル基、ハロゲン、低級アルコキシ基若しくは低級アルキルチオ基を有する置換ピリジル基を示す。 R_1 は、置換基としてハロゲン、シアノ基、若しくはフェニル基を有していてもよい、非置換若しくは置換ピリジル基、又はそれらピリジル基の相当するピリジンN-オキシド基、あるいは、置換基としてシアノ基若しくはニトロ基を有する置換フェニル基、又は該シアノ基、若しくはニトロ基のほかに、更に置換基として、置換若しくは非置換の低級アルコキシ基、N-低級アルキル置換ピペラジノ基、低級アルキルチオ基、フェニルチオ基、若しくは低級アルキルアミノ基を有する置換フェニル基を示す。但し、 R_2 が非置換のピリジル基、又は低級アルキル置換ピリジル基である場合、 R_1 は非置換のピリジル基、又は低級アルキル置換ピリジル基、あるいは、それらピリジル基の相当するピリジンN-オキシド基ではない。 R_3 は、水素、又はビバロイルオキシ置換低級アルキル基を示し、いずれも、一般式(1)で表される1, 2, 4-トリアゾール環の1つの窒素に結合している〕で表される、

1, 2, 4-トリアゾール系化合物、その水和物、又はそれらの塩。

2 前記基 R_1 が置換基としてシアノ基又はニトロ基と、置換若しくは非置換の低級アルコキシ基とを有する置換フェニル基である、請求の範囲第1項に記載の化合物、その水和物、又はそれらの塩。

3 前記基 R_2 が置換基としてシアノ基又は低級アルキル基を有する置換ピリジル基である、請求の範囲第1項に記載の化合物、その水和物又はそれらの塩。

4 請求の範囲第1～3項のいずれか1項に記載の化合物、その水和物又はそれらの塩を有効成分とする医薬。

5 キサンチンオキシダーゼ阻害を目的とする請求の範囲第4項に記載の医薬。

6 痛風治療薬である請求の範囲第4項に記載の医薬。

7 高尿酸血症治療剤である請求の範囲第4項に記載の医薬。

8 請求の範囲第1に記載の一般式(1)で表され、基R₃が水素である化合物を製造する方法において、相当する芳香族ニトリルのイミノエーテルと、芳香族カルボン酸ヒドラジドとを反応させることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の1, 2, 4-トリアゾール系化合物の製造方法。

9 請求の範囲第1項に記載の一般式(1)で表され、基R₃がピバロイルオキシ置換低級アルキル基である化合物を製造する方法において、該一般式(1)で表される化合物中の基R₃が水素である化合物に、ピバル酸のハロ低級アルキルエステルを反応させることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の1, 2, 4-トリアゾール系化合物の製造方法。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D401/04, 401/14, 405/14, A61K31/4439, 31/496, A61P19/06, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D401/04, 401/14, 405/14, A61K31/4439, 31/496, A61P19/06, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 02/068417 A2 (CAN.) 2002.09.06 (ファミリーなし)	1, 4, 8
X	WO 00/24735 A1 (DOW AGROSCIENCES LLC) 2000.05.04 & EP 1123287 A1 & BR 9915534 A & US 6413992 B1 & JP 2002-528447 A	1, 8
X	J. Med. Chem., (1991), 34(1), p. 281-90	1, 8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14.02.03

国際調査報告の発送日

04.03.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	Australian J. Chem., (1975), 28(11), p. 2543-6	1, 4, 8
X	Chemical Abstracts, vol. 76, abs. no. 99614, RN=35002-77-8 & J. Heterocycl. Chem., (1972), 9(1), p. 131-6	1, 8
X	Chemical Abstracts, vol. 70, abs. no. 114407, RN=23164-56-9 & J. Chem. Soc., Sec. C:Organic, (1969), (7), p. 1056-60	1, 8
X	Chemical Abstracts, vol. 68, abs. no. 105162, RN=18011-26-2, 18011-34-2 & J. Chem. Soc., Sec. C:Organic, (1968), (7), p. 824-30	1, 8
X	US 4011218 A(MERCK & CO., LTD.) 1977. 03. 08 & US 3865945 A & US 3879404 A & US 4156085 A & DE 2147794 A & NL 7112373 A & AU 7133427 A & CA 950463 A & GB 1358893 A & JP 49-46622 B1 & FR 2107984 A & CH 562813 A & BE 781055 A	1-9
X	US 3963731 A(MERCK & CO., LTD.) 1976. 06. 15 & US 3892762 A & US 4111944 A & DE 2147882 A & NL 7112372 A & AU 7133426 A & CA 983504 A & GB 1352257 A & CH 564009 A & FR 2107985 A & JP 50-24315 B1 & BE 781056 A	1-9
X	US 3928361 A(MERCK & CO., LTD.) 1975. 12. 23 & US 3882134 A & NL 7406067 A & GB 1428626 A & CH 599195 A & JP 50-25569 A & US 3978054 A & US 4048183 A	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/12662

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D401/04, 401/14, 405/14, A61K31/4439, 31/496,
A61P19/06, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D401/04, 401/14, 405/14, A61K31/4439, 31/496,
A61P19/06, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02/068417 A2 (CAN.), 06 September, 2002 (06.09.02), (Family: none)	1, 4, 8
X	WO 00/24735 A1 (DOW AGROSCIENCES LLC), 04 May, 2000 (04.05.00), & EP 1123287 A1 & BR 9915534 A & US 6413992 B1 & JP 2002-528447 A	1, 8
X	J. Med. Chem., (1991), 34(1), p.281-90	1, 8
X	Australian J. Chem., (1975), 28(11), p.2543-6	1, 4, 8
X	Chemical Abstracts, Vol.76, abs.No.99614, RN=35002-77-8 & J. Heterocycl. Chem., (1972), 9(1), p.131-6	1, 8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
14 February, 2003 (14.02.03)

Date of mailing of the international search report
04 March, 2003 (04.03.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/12662

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Chemical Abstracts, Vol.70, abs.No.114407, RN=23164-56-9 & J.Chem.Soc., Sec.C: Organic, (1969), (7), p.1056-60	1, 8
X	Chemical Abstracts, Vol.68, abs.No.105162, RN=18011-26-2, 18011-34-2 & J.Chem.Soc., Sec.C: Organic, (1968), (7), p.824-30	1, 8
X	US 4011218 A (MERCK & CO., LTD.), 08 March, 1977 (08.03.77), & US 3865945 A & US 3879404 A & US 4156085 A & DE 2147794 A & NL 7112373 A & AU 7133427 A & CA 950463 A & GB 1358893 A & JP 49-46622 B1 & FR 2107984 A & CH 562813 A & BE 781055 A	1-9
X	US 3963731 A (MERCK & CO., LTD.), 15 June, 1976 (15.06.76), & US 3892762 A & US 4111944 A & DE 2147882 A & NL 7112372 A & AU 7133426 A & CA 983504 A & GB 1352257 A & CH 564009 A & FR 2107985 A & JP 50-24315 B1 & BE 781056 A	1-9
X	US 3928361 A (MERCK & CO., LTD.), 23 December, 1975 (23.12.75), & US 3882134 A & NL 7406067 A & GB 1428626 A & CH 599195 A & JP 50-25569 A & US 3978054 A & US 4048183 A	1-9